

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität (Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier)
und dem Stadtspital Waid, medizinische Abteilung (Chefarzt: PD. Dr. O. Spühler)
Zürich

Arbeit unter Leitung von PD. Dr. O. Spühler

Die Masugi-Nephritis unter Röntgenbestrahlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
ILSE RATHE
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *Rossier* und PD. Dr. *Spühler*

Zürich 1954

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität (Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier)
und dem Stadthospital Waid, medizinische Abteilung (Chefarzt: PD. Dr. O. Spühler)
Zürich

Arbeit unter Leitung von PD. Dr. O. Spühler

Die Masugi-Nephritis unter Röntgenbestrahlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
ILSE RATHE
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *Rossier* und PD. Dr. *Spühler*

Zürich 1954

Druck von Benno Schwabe & Co · Basel



Erschienen in den «Helvetica Medica Acta» Vol. 22, 1955, Fasc. 2

Es war *Masugi* (1), dem als erster der Beweis gelang, daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion für die Entstehung der experimentellen, diffusen Glomerulonephritis verantwortlich zu machen ist. Indem er Enten mit Extrakten von Kaninchennieren sensibilisierte, gewann er von diesen Tieren ein Serum, das Antikörper gegen Kaninchenniere enthielt, das sogenannte nephrotoxische Entenserum. Spritzte er dieses Serum wiederum Kaninchen intravenös ein, so konnte er bei diesen in allen Fällen eine diffuse Glomerulonephritis erzeugen, die sich pathologisch-anatomisch und klinisch in nichts von der menschlichen diffusen Glomerulonephritis unterscheidet. Ursprünglich vermutete man bei der in der Folge nach ihrem Autor benannten Masugi-Nephritis eine unmittelbare Reaktion zwischen der Kaninchenniere als Antigen und den im nephrotoxischen Serum enthaltenen, von der Ente produzierten Antikörpern, konnte sich jedoch die von allen Autoren festgestellte und zwischen 3–5 Tagen variierende Latenzzeit zwischen Injektion des nephrotoxischen Serums und Ausbruch der Nephritis nicht erklären. Daß ein direkter Antigen-Antikörper-Vorgang an der Entstehung der Nephritis ausschlaggebend sei, zeigten *Swift* und *Smadel* (2), indem sie die Antikörper des nephrotoxischen Serums vorgängig der Injektion am Kaninchen mit Kaninchenniere absättigten. Das so seiner Antikörper beraubte nephrotoxische Serum erwies sich nunmehr als unwirksam, es war nicht mehr imstande, eine Nephritis beim Kaninchen hervorzurufen. *Sarre* und *Wirtz* (3) konnten zeigen, daß die Fixierung der im nephrotoxischen Serum enthaltenen Antikörper an ihr Antigen, die Kaninchenniere, sehr rasch erfolgt, denn klemmten sie die Nierenarterie einseitig während und 20 Minuten nach Injektion des nephrotoxischen Serums ab, so blieb die Nephritis auf dieser Seite aus. Der gleiche Versuch gelang später auch *Spühler* und *Zollinger*. Eine weitere Bestätigung für die sofortige Fixierung des spezifischen Antikörpers in der Niere brachten die Versuche von *Rother* (4), einem Mitarbeiter von *Sarre*, der den Antikörpertiter gegen Niere nach der Injektion des nephrotoxischen Serums mit Hilfe der Stickstoffbestimmung des Präzipitates ermittelte. Er fand ein rasches Absinken des Titers bis auf $\frac{1}{10}$. *Pressmann* und Mitarbeiter. (5) gelang es später, die Antikörper im nephrotoxischen Serum mit radioaktivem Jod zu kennzeichnen und ihre Fixierung in den Glomerula mit Hilfe eines Geiger-Müller-Zählers nachzuweisen.

Daß die Vereinigung der im nephrotoxischen Serum enthaltenen Antikörper mit der Kaninchenniere für die Entstehung der Nephritis nicht genügt, sondern ein weiterer Prozeß nötig ist, mit dem die Latenzzeit bis zum Ausbruch der Nephritis in Zusammenhang steht, konnte *Kay* (6) zeigen. Er wies nach, daß im Kaninchenblut nach dem 4. Tag nach der Injektion des nephrotoxischen Serums Antikörper auftreten, die durch Normal-Entenserum präzipitiert werden. Er fand wie alle späteren Autoren, daß Höhepunkt der Nephritis und Maximum des Antikörpertiters zusammenfallen. Schaltete er diese Antikörperbildung der Kaninchen gegen das Entenserum durch Röntgenbestrahlung vorgängig der Injektion des nephrotoxischen Serums aus, so kam es nicht zur Nephritis. Zum gleichen Resultat gelangten *Spühler*,

Zollinger, Enderlin und Wipf (7, 8), indem sie die aktive Antikörperbildung des Kaninchens mit Hilfe hoher Cortisondosen einschränkten. Auch hier blieb die proliferative Nephritis aus. Andererseits erreichte Sartorius (9) eine Steigerung der Antikörperbildung und damit der nephritischen Veränderungen durch Verabreichung von Vigantol und AT10-Gaben.

Aus all diesen Versuchen geht klar hervor, daß man sich die Entstehung der Glomerulonephritis in zwei zeitlich getrennten Vorgängen vorzustellen hat und daß neben der sofortigen Fixierung des nephrotoxischen Faktors in den Glomerula nach der Injektion des nephrotoxischen Serums eine aktive Antikörperproduktion des Kaninchens gegen das Entenserum einsetzt. In der Annahme, daß diese Antikörper gegen gewöhnliches Entenserum als Antigen gerichtet und vom nephrotoxischen Serumanteil unabhängig seien, hat es Kay unternommen, diese Antikörper passiv zu übertragen. Er sensibilisierte Kaninchen mit Normal-Entenserum und erhielt von diesen ein Serum mit Antikörpern gegen Entenserum, das er den mit Röntgenbestrah-

Tabelle 1
Entstehung der Masugi-Nephritis (nach Kay)

Kaninchenniere	→	Ente	→	Nephrotoxisches Entenserum
Nephrotoxisches Entenserum	{	Nicht-Eiweiß-Bestandteil	{	Normal-Entenserum-Eiweiß (NES)
		Eiweiß-Bestandteil		Anti-Kaninchenniere-Antikörper (NTS)
1. NTS + Kaninchenniere =AK	→	harmlose =AG	NTS AK	Kombination
2. NES	→	Kaninchen	→	Antikörperbildung nach 3-5 Tagen
				Kaninchen-Anti-Entenserum-Antikörper
3. Kaninchen-Anti-Entenserum-Antikörper	{	Vereinigung mit zirkulierenden NES	→	harmlos
		Vereinigung mit NTS AK		in der Niere → Nephritis

lung und nephrotoxischem Serum vorbehandelten Kaninchen injizierte. Er kam dabei zum überraschenden Resultat, daß nur dann eine Nephritis entsteht, wenn das Antikörper enthaltende Serum am 5., 6. und 7. Tag nach der Injektion des nephrotoxischen Serums übertragen wird, nicht aber, wenn diese Übertragung bereits am 1. Tag stattfindet. Daraus schloß er einerseits, daß nach 24 Stunden die nephrotoxische Komponente zwar bereits in den Nieren lokalisiert, aber noch nicht fest genug im Gewebe fixiert sei und deshalb durch die übertragenen Antikörper zerstört werde, weshalb es nicht zur Nephritis komme. Andererseits folgerte er aus den positiven Übertragungsversuchen vom 5., 6. und 7. Tag einen neuen Entstehungsmechanismus für die Masugi-Nephritis, wie er aus Tabelle 1 ersichtlich ist. Danach käme es zur Realisation der Nephritis, wenn sich die gegen normales Entenserum gebildeten Antikörper mit dem in der Niere vorhandenen neuen Antigenkomplex – bestehend aus Kaninchenniere und den dagegen gerichteten Antikörpern des nephrotoxischen Serums – vereinigen.

Tabelle 2

Einfluß des nephrotoxischen Serums (NTS), der Röntgenbestrahlung und des Anti-Enten-Kaninchen-Serums (AES) auf die Entstehung der Glomerulonephritis beim Kaninchen. Die Zählung der Tage beginnt am Tage nach der Injektion des NTS

Serie	Kanin- chen Nr.	Ge- wicht kg	Röntgen 480 r	NTS i.v. cm ³ /kg	AES i.v. cm ³	Aut- opsie Tag	Histologischer Befund*
I	407	1,93	—	6	—	14.	Z ++ (Leukocyten), M ++, K ++, +,
	408	1,89	—	6	—	14.	Z ++ M, ++ K ++ +
II Rö, NTS	405	1,77	bestr.	6	—	14.	Z —, M (+), K —
	423	1,65	bestr.	6	—	14.	Z —, M ((+)), K —
	2552	2,06	bestr.	6	—	14.	Z —, M ++, K —
	2553	1,96	bestr.	6	—	14.	Z (+), M ++, K —
	2554	1,68	bestr.	6	—	14.	Z —, M +, K —
	2556	1,85	bestr.	6	—	14.	Z —, M ++, K —
III Rö, NTS, früh AES	415	1,81	bestr.	4	1. Tag 4	10.	Z —, M —, K —
	416	1,87	bestr.	6	1. Tag 4	10.	Z —, M —, K —
IV Rö, NTS, spät AES	410	2,12	bestr.	4	6. Tag 5	15.	Z (+) (Histiocyt., Deck- zellen), M ++, K —
	424	1,65	bestr.	4	6. Tag 5	15.	Z (+), M +, K —
	2557	1,73	bestr.	4	5. Tag 8,8 6. Tag 18	14.	Z —, M ++, K —
	2558	1,92	bestr.	4	7. Tag 30	14.	Z —, M ++, K —

* Z = Zellvermehrung, M = Mesangiumquellung, K = Kapselendothelwucherung

Nachdem es *Hawn* und *Janeway* (10) gelungen war, mit Rinderserum- γ -Globulinen beim Kaninchen typische Bilder einer proliferativen Glomerulonephritis zu erzeugen und im Serum einerseits das Verschwinden der γ -Globuline, andererseits das Auftreten von Antikörpern gegen die γ -Globuline als Präzipitine nachzuweisen, haben *Spühler* und Mitarb. (11) die Entstehung der Nephritis folgendermaßen postuliert (s. Abb. 1): Auf die Sensibilisierung der Ente mit heterologem Organbrei bildet diese neben vielen anderen Antikörpern spezifische γ -Globuline, die sich sofort nach Injektion des nephrotoxischen Serums an die Nieren fixieren, während der restliche Teil des nephrotoxischen Serums noch längere Zeit im Kaninchenblut nachweisbar bleibt. Der gebundene nephrotoxische Faktor zusammen mit der Kaninchenniere wirkt neuerdings als Antigen, veranlaßt das Kaninchen zur Antikörperbildung, und als Ausdruck eines anaphylaktoiden Geschehens in der Niere kommt es zur Nephritis. *Zollinger* und Mitarb. (12) sahen dagegen

in Anlehnung an *Kay* im nephrotoxischen Serum lediglich den sogenannten lokalisierenden Faktor, während sie den sensibilisierenden Faktor, der die Antikörperbildung im reticuloendothelialen System hervorruft, für einen Bestandteil des Normal-Entenserums hielten. Ausgehend von diesen beiden

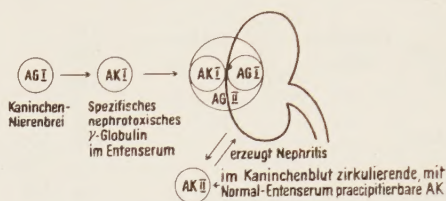


Abb. 1. Schema zum Entstehungsmechanismus der Masugi-Nephritis nach *Spühler*: Antigen I (AG I) = Nierenbrei, auf welches sich der Antikörper I (AK I) = spezifisches nephrotoxisches Globulin bildet, welches die Lokalisation in den Glomerula bedingt. Auf diesen Komplex (AG I + AK I) = neues Antigen II bildet sich der weitere Antikörper II (AK II), welcher nun in der Niere zur Nephritis führt.

gegensätzlichen Auffassungen über die Herkunft des Antigens, das für die Antikörperbildung beim Kaninchen verantwortlich zu machen ist, haben wir es unternommen die Versuche von *Kay* zu wiederholen. Wir konnten in der Folge seine Resultate nur teilweise bestätigen.

Methodik

Wir haben uns im wesentlichen an die Versuchsanordnungen gehalten, wie sie von *Masugi* und *Kay* beschrieben worden sind. Ausgewachsene Enten wurden zweimal wöchentlich mit insgesamt 60 Injektionen blutfreien Kaninchen-Organbreies sensibilisiert. Das von diesen Enten steril entnommene nephrotoxische Serum (NTS) wurde durch Erhitzen auf 56° während 30 Minuten inaktiviert und Kaninchen von 1600 und 2100 g in die Ohrvene injiziert. Wir injizierten i.a. 4–6 cm³ NTS pro 2,5 kg. Unser Serum erwies sich als sehr wirksam. Bereits mit 2,5 cm³ NTS pro 2,5 kg Kaninchen konnten wir in Vorversuchen in allen Fällen eine schwere Nephritis erzeugen. Die Röntgenbestrahlung erfolgte 24 Stunden vorgängig der Injektion des NTS durch einmalige Ganzbestrahlung mit 480 r während einer Exposition von 19 Minuten (Abstand Anti-Kathode-Kaninchenrücken 50 cm, Kupfer-Filter 1 mm). Anti-Entenserum (AES) erhielten wir von Kaninchen, die wir während Wochen bzw. Monaten mit Normal-Entenserum (wöchentlich eine subcutane Injektion von 0,5 cm³) sensibilisiert hatten. Die Ermittlung der im Kaninchen zirkulierenden, gegen Entenserum gerichteten Antikörper (AE-AK) erfolgte mit Hilfe der Präzipitationsmethode. Alle Kaninchen wurden am 10., 14. oder 15. Tag in Numa- oder Äthernarkose getötet. Die Zählung der Tage beginnt am Tage nach der Injektion des NTS.

Ergebnisse

In einer ersten Serie, welche zu Kontrollzwecken diente, erhielten 2 Kaninchen 6 cm³ NTS pro 2,5 kg Körpergewicht. Die Bestimmung der AE-AK am 5., 7. und 14. Tag ergab einen Titer zwischen 1:2 und 1:512. Vom 6. Tag an zogen die Tiere ihre Beine nach und wollten nicht mehr fressen.

Die Sektion am 14. Tage ergab Abdominalexsudat mit urinösem Foetor, große und blasse Nieren mit gespannter Kapsel und feinen, flohstichartigen Blutpunkten, auf Schnitt eine etwas verbreiterte Rinde, die sich nur unscharf gegen das Mark absetzte. Die Histologie zeigte eine voll ausgebildete,

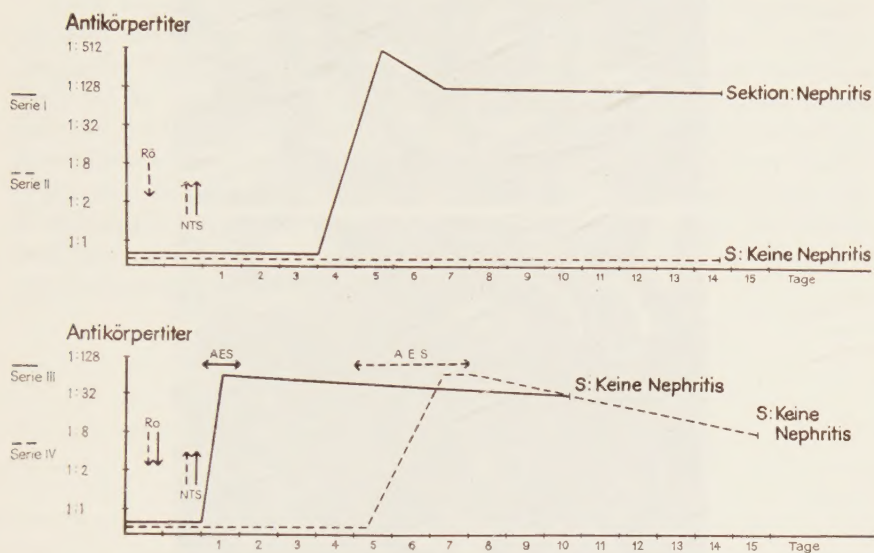


Abb. 2. Auftreten von Präzipitinen im Kaninchenblut nach Röntgenbestrahlung (Rö) und Injektion des nephrotoxischen Entenserums (NTS) und des Anti-Enten-Kaninchen-Serums (AES).

diffuse Glomerulonephritis mit leukocyitärer Infiltration inner- und außerhalb der Glomerula, Schlingenthromben und entzündlich proliferativen Veränderungen an Schlingenendothel und Kapselepitel, dazu im Interstitium herdförmig entzündliche Infiltrationen.

In einer zweiten Gruppe wurden 6 Kaninchen 24 Stunden vorgängig der Injektion des NTS mit Röntgen bestrahlt. Bei diesen Tieren waren alle Präzipitationsversuche von 1:1024 bis 1:2 negativ. Die Tiere schienen bis zur Sektion munter.

Makroskopisch zeigten die Nieren keinerlei Veränderungen, dagegen fand sich auf den meisten Schnitten eine leichte Dysorose mit Oedem und Mesangiumquellung. Leukocytäre Infiltration und proliferative Endothelveränderungen fehlten ganz. Dank den Untersuchungen von Zollinger (13) wissen wir heute, daß dysorotische Veränderungen nicht als nephritisch zu deuten sind, sondern nach jeder Injektion von Fremdserum auftreten können. Dasselbe wurde von Letterer und Seybold (14) bestätigt, die die dysorotischen – von ihnen als regressiv bezeichneten – Erscheinungen als unspezifisch und

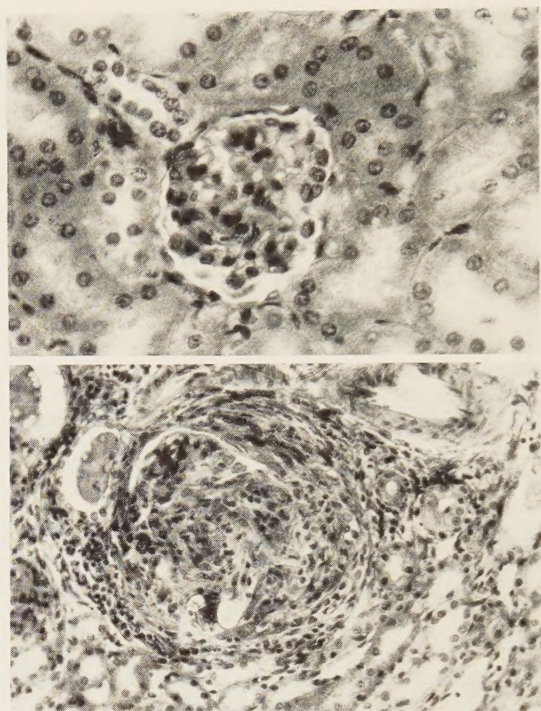


Abb. 3. Das histologische Bild eines mit und eines ohne Röntgenbestrahlung behandelten Tieres 14 Tage nach der Injektion des nephrotoxischen Serums. – Oben: vollständiges Fehlen infiltrativer und proliferativer Veränderungen, geringgradige Dysurose (Serie II). – Unten: schwere proliferative Glomerulonephritis mit Halbmondbildung (unbestrahltes Kontrolltier der Serie I).

die entzündlich proliferativen Veränderungen als Ausdruck eines Antigen-Antikörper-Vorganges deuteten. Wir haben also bei keinem der bestrahlten Tiere dieser Gruppe eine Nephritis nachweisen können.

Einer weiteren Gruppe von Kaninchen wurde 24 Stunden nach der Röntgenbestrahlung das NTS und nach weiteren 24 Stunden das AES injiziert, und zwar letzteres in folgender Dosierung: 0,5 cm³ s.c. – 30 Min. – 0,5 cm³ i.v. – 60 Min. – 1,5 cm³ i.v. – 90 Min. – 1,5 cm³ i.v.

Bei dieser fraktionierten Applikation traten keine oder nur vorübergehende anaphylaktische Erscheinungen auf. Die unmittelbar vor der Injektion des AES vorgenommenen Präzipitationsversuche waren negativ. Am 10. Tag konnten wir im Kaninchen von den im AES übertragenen Antikörpern noch einen Präzipitationstiter von 1:32–1:2 nachweisen. Die Sektion am 10. Tag ergab makroskopisch unauffällige Nieren und im histologischen Schnitt weder dysurotische noch nephritische Veränderungen.

In der 4. Serie wurden 4 Kaninchen bestrahlt. Nach Injektion des NTS erhielt die Hälfte der Tiere am 6. Tag 5 cm³ AES (0,5 cm³ s.c. – 30 Min. – 0,5 cm³ i.v. – 60 Min. – 2 cm³ i.v. – 90 Min. – 2 cm³ i.v.). Den anderen Tieren injizierten wir das AES in der Dosierung, wie sie *Kay* angegeben hat: 5. Tag: 0,1 – 0,2 – 0,5 – 1 – 2 – 5 cm³ i.v. 6. Tag: 2 – 6 – 10 cm³ i.v. 7. Tag: 10 – 10 – 10 cm³ i.v.

Am 5. Tage, unmittelbar vor der Übertragung des AES, waren im Kaninchenblut keine Antikörper gegen Entenserum nachweisbar, am 15. Tage betrug der Titer der übertragenen Antikörper noch 1:8. Klinisch waren die Tiere bis zur Sektion unauffällig. Die Histologie zeigte bei fast allen Tieren die oben erwähnten dysorotischen Veränderungen der Schlingenmembranen. Zwei Tiere wiesen eine leichte Zellvermehrung mit Deckzellen und Histiozyten auf, dagegen fehlten in allen Fällen leukocytaire Infiltration und Proliferation, wie sie zum Bild der Nephritis unbedingt gehören. Mit diesem Befund müssen wir auch in dieser Gruppe bei allen Kaninchen eine Nephritis mit Sicherheit ausschließen.

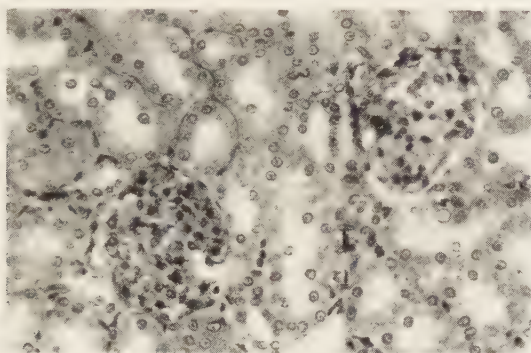


Abb. 4. Glomerula eines Tieres der Serie IV, das außer Röntgenbestrahlung und nephrotoxischem Serum das Anti-Enten-Kaninchen-Serum, und zwar am 5., 6. und 7. Tage erhalten hat. Weder entzündliche Infiltration noch proliferative Kapsel- und Schlingenveränderungen.

Dikussion

Gruppe I garantiert uns für die Wirksamkeit unseres NTS, beide Tiere bekamen eine schwere, diffuse Glomerulonephritis. Mit den Ergebnissen der Gruppe II können wir die Versuche von *Kay* bestätigen: Durch Röntgenbestrahlung verlieren die Kaninchen die Fähigkeit, Antikörper gegen das Entenserum zu bilden, und die Nephritis bleibt in der Folge aus. Dagegen ist es uns nicht gelungen, durch passive Übertragung dieser Antikörper, sei es am 1., 5., 6. oder 7. Tage, eine Nephritis zu erzeugen, wie dies bei *Kay* der Fall war. Da sichergestellt worden ist, daß die nephrotoxische Substanz unmittelbar nach der Injektion des NTS fixiert wird (*Sarre und Wirtz, Spühler, Rother*), war nicht einzusehen, warum der Übertragungsversuch

am 5., 6. und 7. Tage, nicht aber am 1. Tage gelingen soll. Gegen die von *Kay* dafür gegebene, oben erwähnte Erklärung hegen wir einige Zweifel. Bei seiner Annahme, daß sich die Antikörperbildung des Kaninchens gegen das Normal-Entenserum als Antigen richtet, bliebe außerdem die Frage offen, warum nicht nach Injektion der Antikörper eine sofortige Absättigung mit dem im Kaninchenblut vorhandenen Antigen im Serum selbst zustande kommt, wohl aber mit dem in den Nieren fixierten Anteil. Nachdem es uns nun in keinem der Fälle gelungen ist, eine Nephritis durch Übertragung der Antikörper zu erzeugen, können wir uns der Auffassung von *Kay*, daß das Kaninchen Antikörper gegen ein Antigen des Normal-Entenserums bildet, nicht anschließen. Vielmehr glauben wir, durch unsere Versuche eine Bestätigung für die von *Spühler* und Mitarb. vertretene These erhalten zu haben, und nehmen an, daß sich die Antikörperproduktion gegen ein Antigen des nephrotoxischen Serums richtet. Ob dabei der ganze Komplex Kaninchenniere + fixierte nephrotoxische Substanz (*Spühler*) oder frei im Kaninchenblut zirkulierende Partikel des nephrotoxischen Serums als Antigen wirksam sind, kann bis heute nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Alle Bemühungen und Versuche, die Pathogenese der experimentellen Glomerulonephritis abzuklären, wären, obwohl interessant, als Selbstzweck wenig berechtigt, wenn sie nicht Rückschlüsse auf die Entstehung der menschlichen Nephritis erlaubten. *Sarre* und *Mahr* (15) haben in eingehenden Untersuchungen festgestellt, daß über 20% der akuten Glomerulonephritiden nicht ausheilen. Wir haben somit Grund genug, uns weiterhin um die Erforschung der Einzelheiten in der Entstehung dieser Krankheit zu bemühen, um eine sachgemäße Therapie zu ermöglichen.

Schon lange bevor *Masugi* mit den oben geschilderten Versuchen den Beweis geliefert hatte, daß ein Antigen-Antikörper-Vorgang das Entscheidende an der Entstehung der experimentellen Glomerulonephritis sei, ist von verschiedenen Autoren die Vermutung geäußert worden, daß es sich bei der postinfektiösen, diffusen Glomerulonephritis um ein allergisches Geschehen handle. So hielten *Schick* (16) und *Pirquet* (17) die Scharlachnephritis für die Folge einer Überempfindlichkeit der Nieren, die der Patient im Verlaufe der Erkrankung gegen Scharlachtoxine erwirbt.

Wie bereits oben erwähnt, konnten *Hawn* und *Janeway* mit Rinderserum- γ -Globulinen, deren Funktion als Antikörperträger bekannt ist, im Tierexperiment eine diffuse Glomerulonephritis erzeugen. Durch Markierung dieser γ -Globuline mit Fluorescein haben *Coons*, *Le Duc* und *Kaplan* (18) ihr Schicksal, d. h. ihre Fixierung in den Kapillaren des reticuloendothelialen Systems und in den Glomerula verfolgen können. Später jedoch gelang es auch durch Injektion von Bakterien, Vaccine, Pferde- und anderen Fremdsereen, eine diffuse Glomerulonephritis zu erzeugen, vorausgesetzt, daß eine genügende Fixation des Fremdeiweißes in der Niere zustande kam. So spritzten *MacLean* und Mitarb. (19) Kaninchen während Monaten täglich

Pferdeserum ein, wobei in 64% der behandelten Tiere eine diffuse Glomerulonephritis resultierte.

Diese Erkenntnis, daß die Fixation von Fremdeiweiß in der Niere die Voraussetzung für eine Nephritis ist, ermöglicht einen Analogieschluß zu den Verhältnissen beim Menschen: Der Erkrankung an diffuser Glomerulonephritis beim Menschen geht eine meist manifeste - Streptokokkeninfektion voraus, sei es als Scharlach, Angina, Erysipel usw. Werden nun Streptokokken oder ihre Produkte nicht nur in die Blutbahn ausgeschwemmt, sondern als Fremdeiweiß in der Niere fixiert, so wirken sie dort als Antigen und veranlassen den Menschen zur Antikörperbildung, und analog dem Geschehen im Tierexperiment kommt es zur diffusen Glomerulonephritis. Tatsächlich fanden *Bradley* und Mitarb. (20) in $\frac{2}{3}$ ihrer Fälle von akuten Nephritiden Präzipitine gegen hämolytische Streptokokken und in 98% einen positiven Streptolysintest. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch andere Autoren. Demnach wären es drei Faktoren, die zur Realisation der Nephritis notwendig sind: Das Vorhandensein von Streptokokken oder ihren Produkten im Blut, die Fixation dieser Fremdeiweiße in den Nieren und die Antwort des menschlichen Organismus darauf mit Antikörperbildung. Warum es nicht in jedem Falle von Streptokokkeninfektion zur akuten Nephritis kommt, könnte einerseits durch fehlende oder zu geringe Streuung von Streptokokken bzw. ihrer Produkte bedingt sein, was wir therapeutisch in der längst gehandhabten Herdsanierung auszunützen suchen. Andererseits könnte die Nephritis dann ausbleiben, wenn die Streptokokkenprodukte nach einer Streuung nicht in der Niere fixiert würden. Im Tierexperiment läßt sich diese Fixation durch Abklemmung der Nierenarterien verhindern, beim Menschen haben wir bis heute therapeutisch keine Möglichkeit zur Beeinflussung dieses Faktors. Interessant ist in diesem Zusammenhange die von *Fahr* (21) gemachte Feststellung, daß sich bei einseitig dysplastischen Nieren eine diffuse Glomerulonephritis auf die gesunde Seite beschränkt, vermutlich weil infolge fehlender Ausscheidung der dysplastischen Niere auf dieser Seite eine Fixation von Fremdeiweiß nicht zustande kommen kann. Schließlich müßte die Entstehung der Nephritis dann verhindert werden, wenn die Streptokokkenprodukte zwar in der Niere fixiert würden, aber keine oder eine zu geringe Antikörperbildung dagegen erfolgte. Schließlich ist die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren, starken individuellen Schwankungen unterworfen. Die Unterdrückung der Antikörperbildung, wie sie im Tierexperiment mit Cortison gelingt, kann beim Menschen therapeutisch leider nicht ausgenützt werden. Für einen wirksamen Effekt wären so hohe Cortisondosen notwendig, wie sie nur mit schwersten schädlichen Nebenwirkungen bezahlt werden. So bleiben uns bis heute nur die Antihistaminica, deren Erfolg nicht sehr überzeugend ist.

Schwenker und *Complioier* (22) haben sich in Versuchen, die später von *Cavelli* (23) ausgebaut wurden, um die Klärung der Verhältnisse bei der

menschlichen Nephritis bemüht. Sie fanden, daß das Kaninchen nach wiederholten intraperitonäalen Injektionen von homologem Niereneiweiß und Streptokokkentoxin zusammen Antikörper gegen das eigene Niereneiweiß produziert, nicht aber, wenn Niereneiweiß oder Streptokokkentoxin allein injiziert werden. Sie schlossen daraus, daß das Streptotoxin als Schlepper das Nierengewebe zum Vollantigen komplettiert, das dann die Antikörperbildung gegen das eigene Niereneiweiß verursacht. Zur Nephritis kommt es dann, wenn Nierengewebe und die dagegen gerichteten Antikörper in der Niere miteinander reagieren. In einem Teil der Versuche gelang es dann auch (*Cavelti*), mit homologem Nierenbrei und abgetöteten gramnegativen A-Streptokokken eine der menschlichen ähnliche Glomerulonephritis zu erzeugen. *Frick* (24) variierte dieses Experiment, indem er statt Streptokokken Tuberkelbazillen oder Tuberkulin zusammen mit Nierenbrei verwendete. Auch bei dieser Versuchsanordnung traten im Blut Autoantikörper auf, und es kam zur Nephritis. Daraufhin suchte man nach diesen Autoantikörpern gegen die Niere auch beim Menschen und fand sie. Als erster wies *Mahr* (25), ein Mitarbeiter von *Sarre*, spezifisch gegen Niereneiweiß gerichtete Proteinasen bei einer großen Zahl von Patienten mit akuten und chronischen Nephritiden nach. Auch *Schwentker* und *Comploier*, *Cavelti*, *Lange* und *Gold* (26) fanden in Fällen von akuten und chronischen Glomerulonephritiden erhöhte Titer von Autoantikörpern. Als Schlußfolgerung aus diesen Versuchen muß man sich mit *Schwentker* und *Comploier* die Entstehung der menschlichen Glomerulonephritis folgendermaßen vorstellen: Nach Streptokokkeninfekten kommt es zur Streuung von Streptoproteinen in die Blutbahn. Diese gelangen in die Nieren, bewirken hier eine Veränderung des Niereneiweißes, das zum Teil wiederum ins Blut gelangt. Auf das veränderte Niereneiweiß antwortet der Organismus mit Bildung von Autoantikörpern, und als Folge der Antigen-Antikörper-Reaktion in der Niere kommt es zur Nephritis. Nun hat aber *Vorländer* in jüngster Zeit gezeigt (27), daß nicht nur Streptokokkenprodukte, sondern ganz allgemein infektiöse Erreger die Niereneiweißkörper in dem Sinne verändern, daß sie als Antigen wirksam werden. Außerdem fand er, daß die Anti-Niereneiweiß-Antikörper nicht zu Beginn, sondern erst im Verlaufe der Nephritis auftreten und deshalb nicht als Ursache, sondern als Folge oder Begleiterscheinung aufzufassen sind. Dieser Meinung ist auch *Sarre*, nachdem sein Mitarbeiter *Mahr* zusammen mit *Hunzel* (28) die Versuche von *Vorländer* bestätigt hat. Auch diese Autoren fanden Autoantikörper nur bei chronischen oder subakuten Nephritiden. Sollten diese Antikörper wirklich nur Folge oder Begleiterscheinung der Nephritis sein, so ist schwer zu verstehen, warum *Schwentker* und *Comploier* im Serum von 40 Scharlachpatienten in 98% Anti-Nieren-Antikörper (Kaninchenniere als Antigen) nachweisen konnten, obwohl von diesen nur zwei eine leichte hämorrhagische Nephritis durchgemacht hatten.

Fassen wir die Ergebnisse der Erforschung um die menschliche Nephritis zusammen und versuchen wir sie mit der Entstehung der Masugi-Nephritis auf einen Nenner zu bringen, so ergibt sich für beide der nämliche Mechanismus:

Im Masugi-Serum werden dem Kaninchen spezifische nephrotoxische Eiweiße zugeführt, die den Streptokokkenproteinen des Menschen entsprechen. In beiden Fällen kommt es zur raschen Fixation dieser Eiweißkörper in den Glomerula der Nieren. Nach einer Latenzzeit, in die die Antikörperbildung beim Menschen wie beim Tier fällt, kommt es als Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion in der Niere zur Entstehung einer diffusen Glomerulonephritis.

Zusammenfassung

Um den Entstehungsmechanismus der Masugi-Nephritis näher abzuklären, haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Versuche des Amerikaners *Kay* nachzuprüfen. Enten wurden während Monaten mit Kaninchenorganbrei sensibilisiert und lieferten uns so das für die Versuche nötige nephrotoxische Serum. In einer ersten Versuchsserie erhielten zwei Kaninchen nephrotoxisches Serum i.v. Nach einer Latenzzeit von 5 Tagen zeigten diese Tiere einen hohen Titer von Präzipitinen gegen Normal-Entenserum, und in der Folge entwickelte sich eine diffuse Glomerulonephritis. In einer zweiten Serie wurden sechs Kaninchen vorgängig der Injektion von nephrotoxischem Serum mit Röntgenbestrahlung behandelt. Diese Tiere bildeten weder Antikörper gegen das Entenserum noch kam es zu einer proliferativen Nephritis. Sechs weitere Kaninchen wurden bestrahlt. Zwei Tiere davon erhielten am 1. Tag, die übrigen am 5., 6. und 7. Tag nach der Injektion des nephrotoxischen Entenserums Serum von Kaninchen, die während Monaten gegen Normal-Entenserum sensibilisiert worden waren. Keines dieser Tiere entwickelte eine Nephritis.

Unsere Versuche bestätigen die Feststellung von *Kay*, daß Röntgenbestrahlung die Antikörperbildung des Kaninchens gegen Entenserum unterdrückt und damit die Nephritis ausgeschaltet wird. Nicht gelungen ist es uns jedoch, durch passive Übertragung dieser Antikörper eine Nephritis zu erzeugen. Wir bezweifeln deshalb die Annahme *Kays*, daß sich nämlich die Antikörperproduktion des Kaninchens gegen ein Antigen des Normal-Entenserums richtet. Vielmehr glauben wir mit *Spühler*, daß ein Bestandteil des nephrotoxischen Serums für die Antikörperproduktion verantwortlich ist, und stellen uns den Entstehungsmechanismus der Masugi-Nephritis folgendermaßen vor: Im nephrotoxischen Masugi-Serum werden dem Kaninchen neben anderen spezifische, gegen Kaninchenniere gerichtete Antikörper zugeführt, die sich sofort nach der Injektion des nephrotoxischen Serums an ihr Antigen, die Nieren, fixieren. Hierauf antwortet das Kaninchen neuerdings mit Antikörperbildung, und nach einer Latenzzeit von einigen Tagen kommt

es als Ausdruck eines anaphylaktoiden Prozesses in der Niere zum Ausbruch einer diffusen Glomerulonephritis.

Résumé

Dans le but de vérifier les observations de *Kay* concernant la genèse de la néphrite de Masugi, l'auteur injecte à deux lapins du sérum néphrotoxique provenant d'oies sensibilisées durant plusieurs mois à des organes de lapin. Ces animaux présentent, dès le 5e jour, un titre élevé de précipitines anti-sérum d'oie normal, puis, ultérieurement, une glomérulonéphrite diffuse.

Une seconde série de six lapins est soumise, avant l'injection du sérum, à un traitement radiothérapique. Ces animaux ne développent pas d'anticorps anti-sérum d'oie et ne contractent pas de néphrite.

Dans une troisième série d'expériences, six lapins reçoivent, deux d'entre eux le premier jour, les autres les 5e, 6e et 7e jours après l'injection du sérum néphrotoxique d'oie, du sérum de lapins sensibilisés durant plusieurs mois par du sérum d'oie normal. Aucun d'entre eux ne contracte de néphrite.

Ces expériences confirment les observations de *Kay*, démontrant que la radiothérapie inhibe chez le lapin la formation d'anticorps et empêche le développement de la néphrite de Masugi. L'auteur n'a cependant pas réussi à déterminer une néphrite par la transmission passive de ces anticorps. Il estime, pour cette raison, contrairement à la conception de *Kay* et en accord avec celle de *Spühler*, que la genèse de la néphrite de Masugi s'explique par le mécanisme suivant: le sérum néphrotoxique de Masugi renferme, en plus d'autres anticorps spécifiques, des anticorps anti-reins de lapin, lesquels se fixent, immédiatement après l'injection du sérum, à leur antigène électif, le rein. Le lapin répond alors par une nouvelle production d'anticorps, suivie, après une période de latence de quelques jours, du développement, à titre de réaction anaphylactique, d'une glomérulonéphrite diffuse.

Summary

In order to elucidate the mechanism responsible for the development of Masugi nephritis, we undertook to follow up the tests carried out by *Kay*, an American research worker. Over a period of months, ducks were sensitized with a broth made of rabbits' organs; and in this way they provided us with the nephrotoxic serum required for our tests. In a first series of tests, two rabbits were given nephrotoxic serum intravenously. After a period of latency which lasted five days, these animals showed a high titre of praecipitins by comparison with normal duck serum; and in due course diffuse glomerulonephritis set in. In the second series, six rabbits were given X-ray treatment prior to the injection of nephrotoxic serum. These animals formed no antibodies against the duck serum; nor did they develop proliferative nephritis. A further half-dozen rabbits were then given X-ray treatment. Of

this group, two animals received, on the day following the injection of the nephrotoxic duck serum, an injection of rabbit serum coming from rabbits that had been sensitized against normal duck serum, over a period of months. The remaining four rabbits of this group were given a similar rabbit serum injection on the fifth, sixth and seventh days following the injection of nephrotoxic duck serum. Not one of the animals in this group developed nephritis.

Our tests confirm the observation made by *Kay*, to the effect that X-ray treatment suppresses the formation in rabbits of antibodies against duck serum, which excludes the possibility of nephritis. We have not, however, succeeded in bringing about nephritis by passive transmission of these antibodies. We therefore cast some doubt on the assumption of *Kay*, when he claims that the antibody production in rabbits is directed against an antigen of the normal duck serum. We rather incline to the view of *Spühler*, who maintains that a substance of the nephrotoxic serum is responsible for the production of antibodies, and the mechanism that leads to the development of Masugi nephritis would seem to us to be as follows: The nephrotoxic Masugi serum provides the rabbit, *inter alia*, with specific antibodies, directed against rabbit kidneys; and these antibodies, immediately after the injection of the nephrotoxic serum, become fixed to their antigen – the kidneys. In response to this process the rabbit again begins to form antibodies, and after a latent period lasting a few days this process becomes manifest in the form of an anaphylactoid process in the kidney, leading to the onset of diffuse glomerulonephritis.

1. *Masugi, M.*: Beitr. path. Anat. **92**, 429 (1939); **91** (1939). – 2. *Swift, J.*, und *Smadel, J. E.*: J. exp. Med. **65**, 557 (1937). – 3. *Sarre, H.*, und *Wirtz, H.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, 1 (1942). – 4. *Sarre, H.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **58**, Kongr. 1952 – 5. *Pressman, D.*, *Hill, R. F.*, und *Foote, F. W.*: Science **109**, 65 (1949). – 6. *Kay, C. F.*: J. med. Sci. **204**, 483 (1942). – 7. *Spühler, O.*, *Zollinger, H. U.*, *Enderlin, M.*, und *Wipf, H.*: Experientia **7**, 186 (1951). – 8. *Enderlin, M.*, *Zollinger, H. U.*, *Spühler, O.*, und *Wipf, H.*: Helv. med. Acta **18**, 415 (1952). – 9. *Sartorius, H.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **58**, Kongr. 1952. – 10. *Hawn, C. V.*, und *Janeway, C. A.*: J. exp. Med. **58**, 571 (1947). – 11. *Spühler, O.*, *Zollinger, H. U.*, und *Enderlin, M.*: Schweiz. med. Wschr. **81**, 904 (1951). – 12. *Zollinger, H. U.*, *Enderlin, M.*, und *Spühler, O.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **8**, 162 (1952). – 13. *Zollinger, H. U.*: Helv. med. Acta **12**, 23 (1945). – 14. *Letterer, E.*, und *Seybold, G.*: Virchows Arch. **318**, 451 (1950). – 15. *Sarre, H.*, und *Mahr*: Dtsch. med. Wschr. 1952. – 16. *Schick, B.*: Jb. Kinderheilk. **65**, 132 (1907). – 17. *Pirquet*: Erg. inn. Med. **5**, 459 (1910). – 18. *Coon Le Duc* und *Kaplan*: J. exp. Med. **93**, 173 (1951). – 19. *McLean, C. R.*, *Fitzgerald* und Mitarb.: Arch. Path. (Chicago) **51**, 1 (1951). – 20. *Bradley, Frederick* und Mitarb.: Amer. J. Med. **7**, 382 (1949). – 21. *Fahr*: Dtsch. Arch. klin. Med. **191**, 52 (1943). – 22. *Schwentker, F. F.*, und *Comptoier, F. C.*: J. exp. Med. **70**, 223 (1939). – 23. *Cavelli, P. A.*: Arch. Path. (Chicago) **44**, 119 (1947). – 24. *Frick, E.*: Z. Immunforsch. **107**, 411 (1950). – 25. *Sarre und Mahr*: Klin. Wschr. **26**, 661 (1948). – 26. *Lange, Gold* und Mitarb.: J. clin. Invest. **28**, 50 (1949). – 27. *Vorländer, K.*: Z. exp. Med. **118**, 352 (1952). – 28. *Hummel, K.*: Z. Immunforsch. **108**, 233 (1950).

An dieser Stelle möchte ich allen, die mir bei meiner Arbeit behilflich waren, danken, insbesondere Herrn Prof. Dr. *P. H. Rossier*, Direktor der medizinischen Poliklinik Zürich, der mir Tiere und Laboratorium zur Verfügung stellte und damit die Versuche ermöglichte. Herrn Prof. Dr. *H. U. Zollinger*, Direktor des pathologischen Institutes St. Gallen, danke ich sehr für seine große Mühe, mit der er um die Herstellung der histologischen Präparate besorgt und mir außerdem bei der Begutachtung der Schnitte behilflich war. Ebenso möchte ich dem Röntgeninstitut am Kantonsspital Zürich, das die Bestrahlung der Kaninchen übernommen hat, danken. Besonders verpflichtet bin ich Herrn Dr. *M. Enderlin*, dessen Hilfe ich für die technische Ausführung der Versuche sehr oft in Anspruch genommen habe. Mein ganz besonderer Dank aber gehört Herrn PD. Dr. *O. Spühler*, Chefarzt der medizinischen Abteilung am Waidspital Zürich, der mir, indem er das Thema stellte, Gelegenheit zum experimentellen Arbeiten gab und mir während der ganzen Dauer der Arbeit mit Zeit und Rat zur Seite stand.

Curriculum vitae

In Berlin geboren, habe ich dort und in Paris die Primarschule besucht. 1937 übersiedelten wir nach Hausen am Albis, wo ich drei Jahre in die Sekundarschule ging. Nach drei Jahren praktischer Tätigkeit im Haushalt und bei Kindern entschloß ich mich zum Medizinstudium. Im Institut Tschulok bereitete ich mich während zwei Jahren auf die Eidgenössische Maturitätsprüfung vor, die ich im Frühjahr 1946 in Bern bestanden habe. Von 1946 bis 1953 habe ich in Zürich Medizin studiert und im Mai 1953 das Staatsexamen abgelegt. Seit Ende Dezember 1953 bin ich als Assistentin in der Zürcher Heilstätte National, Davos-Platz, tätig.

